

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Jean-Pierre, René, Edouard LUNG

né le 6 Septembre 1937, à Mulhouse (68)

Extern. s Hôpitaux de Paris

présentée publiquement le

Prébétalipoprotéïnes et Athérosclérose

(à propos de 164 malades athéroscléreux)

Président :

M. LOEPER, Professeur



ANNEE 1969

N°

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)
par

LUNG Jean-Pierre, né le 6 Septembre 1937
à MULHOUSE (Haut-Rhin)

Présentée et soutenue publiquement le 1969

PREBETALIPOPROTEINES
ET
ATHEROSCLEROSE
(A propos de 164 malades athéromateux)

Président : Monsieur LOEPER, Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lévy (Mlle J.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET

1er ASSESSEUR Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR Jean GOSSET

A.- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

Anatomie	MM. DELMAS (A.)
Anatomie	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
à titre personnel	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologique	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
à titre personnel	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
Biochimie médicale	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
à titre personnel	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).....	BOURLIERE (F.)
(à titre personnel).....	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
Biophysique médicale	DJOURNO (A.)
Biophysique médicale	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
à titre personnel	GOUGEROT (L.)
à titre personnel	ROUCAYROL (J.-Cl)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)

Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
Pharmacologie	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
Physiologie	MALMEJAC (J.)
Physiologie	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports.....	SCHERRER (J.)

B.-CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
Pathologie médicale	BRICAIRE (H.)
Pathologie médicale	CORNET (A.)
Pathologie médicale	HOUSSET (E.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
à titre personnel	BOUR (H.)
à titre personnel	BROCARD (H.)
à titre personnel	CAROLI (J.)
à titre personnel	FACQUET (J.)
à titre personnel	LAMBLING (A.)
à titre personnel	LAUNAY (Cl.)
à titre personnel	PAYET (M.)
à titre personnel	PERRAULT (M.)
à titre personnel	SIGUIER (F.)
à titre personnel	WORMS (R.)
à titre personnel	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

CHAIRES DE CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut).....	LENEGRE (J.)
--	--------------



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552226_0027

Clinique cardiologique (Broussais).....	SOULIE (F.)	
Clinique dermatologique (Saint-Louis).....	DUPERRAT (F.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)....	DEGOS (R.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....	MOLLARET (P.)	
à titre personnel	BASTIN (R.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)...	DELAY (J.)	
à titre personnel(neuro-psychiatrie.).....	PICHOT (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
à titre personnel	LERMITTE (F.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie).....	ANDRE (R.)	
à titre personnel (hématologie)	BOUSSER (J.)	
à titre personnel	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	{ Bicêtre	DEPARIS (M.)
	{ Broussais	MILLIEZ (P.)
	{ Cochin	PEQUIGNOT (H.)
	{ Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	{ Pitié	DREYFUS (G.)
	{ Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
	{ Saint-Antoine	CONTE (M.)
{ Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON(L.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....	LEMAIRE (A.)	
Clinique et Séméïologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)	
Séméïologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)	
Séméïologie médicale (Pitié)	RAMBERT (P.)	
Séméïologie médicale (Rothschild)	WOLFROMM (R.)	
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)	
à titre personnel	GIBERTON (A.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabo- liques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)	
à titre personnel	RICHEL (G.)	
à titre personnel	CROSNIER (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI(P.)	
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants- Malades).....	MARIE (J.)	

BRISSAUD (H.)
 LESOBRE (R.)
 THIEFFRY (S.)
 LAPLANE (R.)
 POLONOVSKI (Cl.)
 BROUET (G.)
 KREIS (B.)
 MEYER (A.)
 GROSSIORD (A.)
 LEDOUX-LEBARD (M.)
 LEFEBVRE (J.)
 DESGREZ (H.)
 FISCHGOLD (H.)
 TUBIANA (M.)
 CHERIGIE (E.)
 DELBARRE (F.)
 SEZE (S.de)
 GAULTIER (M.)

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie chirurgicale	KUSS (R.)
Pathologie chirurgicale	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales.....	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H.)
à titre personnel	BREHANT (J.)
Cliniques chirurgicales {	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	BAUMANN (J.)
	LEGER (L.)
	PATEL (J.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
Salpêtrière	OLIVIER (Cl.)
Tenon	

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Saint-Louis).....	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch) ..	PADOVANI (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré) ..	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).....	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec).....	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
Clinique obstétricale (Saint-Antoine).....	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal).....	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière).....	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin).....	ABOULKER (P.)
Clinique urologique (Necker).....	COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale...	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique...	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie.....	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie....	TARDIEU (G.)
Bactériologie.....	LE MINOR (L.)	Pédiatrie.....	ROSSIER (A.)
	(CARTIER (P.)		(COURSAGET (J.)
Biochimie médicale.....	(GONNARD (P.)	Physique médicale...	(GREMY (F.)
	(NORDMANN (J.)		(PELLERIN (P.)
Chirurgie.....	CERBONNET (G.)		
Hématologie	(BESSIS (M.)	Physiologie	(DURAND (J.)
	(BILSKI-PASQUIER (G.)		(GIRARD (Fr.)
			(HYGELIN (A.)
Hygiène	(BLANCHER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
	(CORRE-HURST (Mme L.)		
	(CECCAL (P.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	(HADENGUE (A.)		
	(FOURNIER (E.)		

D. - PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

MM

Pathologie chirurgicale RUDLER (J.) Pr.s.ch.

E. - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie SCHWARTZ (D.)
Néphrologie MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J.)
Conseiller administratif Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque }
Conservateur du Musée d'Histoire de la } M. le Docteur HAHN (A.)
Médecine

Conservateurs } Mme FORGET (F.)
Milles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
LE NOIR (G.)
Bibliothécaires } Mmes CONTET (J.),
Milles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE(D.)
LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A monsieur le Professeur LOEPER

en remerciement de sa patience et de
son enseignement, pour le sujet et la
présidence de cette thèse et en tant
que Maître d'Externat.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur GERMAIN

Monsieur le Professeur LEPERCQ

Monsieur le Professeur LOEPER

Monsieur le Docteur BLATRIX

Monsieur le Docteur HATT

Monsieur le Docteur MOREL-FATIO

pour leur enseignement éclairé,
quotidien, irremplaçable.

A Monsieur le Docteur ROUFFY

pour la cordialité de son accueil, l'efficacité
déterminante de son aide, et sa grande connaissance
d'un passionnant domaine qu'il a mise sans réserve
à ma disposition

A Mademoiselle LOEPER

en témoignage de ma reconnaissance.

PREBETALIPOPROTEINES

ET

ATHEROSCLEROSE

(A propos de 164 malades athéromateux)

PLAN

I - INTRODUCTION :

1. Les hyperlipoprotéïnémies.
2. Nature des prébetalipoprotéïnes.
3. Prébetalipoprotéïnémie et athérosclérose.
4. Dépendances alimentaires des prébetalipoprotéïnes.

II - MATERIEL ET METHODES :

1. Sélection des malades et des sujets témoins.
2. Méthodes.
3. Régimes utilisés pour l'étude des dépendances alimentaires.
4. Hérité athéroscléreuse et diabétique.

III - RESULTATS :

1. Observations.
2. Fréquence et importance d'une surcharge en prébetalipoprotéïnes chez le sujet athéromateux.
3. Répartition des malades dans les types d'hyperlipoprotéïnémies.
4. Corrélation prébetalipoprotéïnes-cholestérol total - Triglycérides.
5. Hérité athéroscléreuse et diabétique et prébetalipoprotéïnémie.
6. Effets des variations de régime alimentaire sur les prébetalipoprotéïnes.

IV - COMMENTAIRES - CONCLUSION

I - INTRODUCTION

Une nouvelle nosologie des hyperlipidémies héréditaires a fait récemment reconsidérer tous les aspects des hyperlipidémies familiales, en particulier leurs rapports avec l'athérosclérose. La nomenclature des hyperlipoprotéïnémies, proposée par Fredrickson et ses élèves, n'est pas exempte de critiques et sera sans aucun doute l'objet de révisions ultérieures ; cependant, telle qu'elle est proposée, son intérêt apparaît déjà considérable.

1. Les hyperlipoprotéïnémies.

Ahrens et coll (1) individualisent en 1961 deux variétés d'hypertriglycéridémie primaire, selon le mode d'induction alimentaire par les hydrates de carbone ou par les graisses.

Gordis, Bierman et coll (2-6), au cours d'une étude poursuivie depuis 1962, affirment l'hétérogénéité des particules graisseuses du plasma lipémique et l'existence de macromolécules d'origine endogène (ou lipomicros) et d'origine exogène (ou chylomicros). En 1963, Lees et Hatch (7), par adjonction de sérum albumine humaine au tampon classique, obtiennent, par électrophorèse sur papier, une séparation de lipoprotéïnes de très basse densité (<1006), en chylomicros et prébétalipoprotéïnes, ainsi qu'un isolement beaucoup plus net des lipoprotéïnes bêta et prébêta. Quatre groupes de lipoprotéïnes sont ainsi séparés, chylomicros, bêta, prébêta et alpha lipoprotéïnes, à la base d'une classification des hyperlipoprotéïnémies en cinq types spécifiques que nous résumerons (8-17), d'après Fredrickson :

- L'hyperlipoprotéïnémie du type I est caractérisée par une hyperchylomicronémie au moins quatorze heures après le dernier repas d'un régime normal. Les chylomicros transportent les glycérides d'origine alimentaire et sont éventuellement responsables d'une lipémie dite exogène ou induite par les graisses. Dans cette hypertriglycéridémie, la surcharge élective en chylomicros est démontrée par l'électrophorèse sur papier avec albumine humaine, une tache de chylomicros restant au plot de départ de l'électrophorétochrome; en gradient de polyvinylpyrrolidone les chylomicros "floculent" en haut et en bas du tube (particules exogènes primaires et secondaires). La physiopathologie de cette seule forme d'hyperlipoprotéïnémie est connue : l'hypertriglycéridémie est due à une baisse de l'activité lipolytique post-héparine du plasma (Déficit en lipase-lipoprotéïnique).

- Hyperlipoprotéïnémie du type II : Cette affection se caractérise par une surcharge en lipoprotéïnes bêta; celle-ci est visible sur l'électrophorétochrome sous la forme d'une bande nette absorbant des quantités accrues de colorant lipidique : la surcharge porte sur les classes de lipoprotéïnes de basse densité (1006 à 1063), de Sf $0-12$ et $12-20$. La composition chimique de ces lipoprotéïnes, (45% de cholestérol - 10% de triglycérides), peut expliquer une augmentation modérée du taux

des triglycérides parallèlement à celle, caractéristique, du cholestérol. Cependant, fait essentiel et dont la signification, en particulier génétique, n'est pas absolument démontrée, le "type II" n'exclut pas une surcharge associée en pré-bétalipoprotéïnes. Celle-ci est relativement fréquente, traduite à l'électrophorétogramme par une bande colorée distincte, en avant des bétalipoprotéïnes. On a été amené à isoler une forme particulière, dite "variante du type II", qui se révèle d'un grand intérêt par sa fréquence générale dans les hyperlipoprotéïnémies et son haut degré d'association avec l'athérosclérose.

Cliniquement, le "type II" répond à la description de l' "hypercholestérolémie essentielle familiale sans xanthome" et de la "xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale".

- L'hyperlipoprotéïnémie du type III consiste en un excès de lipoprotéïnes ayant une mobilité bêta à l'électrophorèse mais une densité anormalement basse : (1019). Elle se manifeste par une hyperlipidémie mixte, comprenant hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie et est traduite à l'électrophorétogramme par une large bande de lipoprotéïnes se colorant intensément, commençant dans la zone bêta normale mais se prolongeant de façon continue dans la zone prébêta. Cette hyperlipoprotéïnémie se distingue nettement de la "variante du type II", (type II + prébétalipoprotéïnes) :

- Par la variabilité extrême du taux des lipides plasmatiques (cholestérol entre 2 et 10 grammes par litre - Triglycérides entre 1,75 et 10 grammes par litre), contrastant avec les taux très stables du "type II".

- Cliniquement, d'après Fredrickson, par l'existence de dépôts lipidiques sur la face palmaire des mains et au niveau des doigts; (l'arc sénile, le xanthélasma et les xanthomes cutanés ou tendineux pouvant exister dans les deux types, II et III.

- Génétiquement enfin : dans le "type II", l'affection est transmise selon le mode autosomique dominant, un parent anormal affectant théoriquement la moitié de ses descendants; la transmission de l'anomalie se fait dans le "type III", vraisemblablement selon le mode autosomique récessif, son expression phénotypique nécessitant une double dose d'un gène anormal.

En pratique, la détermination exacte de l'énigme biologique représentée par le "type III" nécessite la conjugaison de l'électrophorétogramme et de l'ultracentrifugation préparatoire.

- Hyperlipoprotéïnémie du type IV ou endogène (ou hyperlipomicronémie). Le diagramme de ce type traduit l'hyperlipoprotéïnémie endogène. A jeun et en conditions alimentaires normales, il implique que les glycérides synthétisés essentiellement dans le foie, sont excrétés dans le plasma à des vitesses qui dépassent les possibilités d'épuration. Le terme d' "hyperlipémie induite par les hydrates de carbone", trop restrictif, attire cependant l'attention sur une tolérance anormale au glucose et une histoire familiale de diabète, toutes deux associées au "type IV" avec une grande fréquence.

L'hyperlipomicronémie est caractérisée par une surcharge en prébétalipoprotéïnes; elle s'accompagne d'une hyperlipidémie variable et d'une augmentation des triglycérides de l'ordre de 5 mg pour chaque 1 mg d'augmentation du taux de cholestérol.

Cliniquement, la forme sévère peut s'accompagner du syndrome hyperlipémique, de même que dans toutes les hyperglycéridémies élevées : xanthomes

éruptifs, hépatosplénomégalie, accès de douleurs abdominales, rétinite lipémique et présence de lipophages dans la moelle et le tissu réticuloendothélial; plus souvent, l'anomalie reste purement biologique. L'obésité, l'intolérance au glucose et, à un moindre degré, l'hyperuricémie, sont fréquentes. Une corrélation est certaine (18) entre la concentration en préβétalipoprotéines et l'athéromatose, en particulier coronaire, et beaucoup plus significative que celle unissant athérosclérose et hypercholestérolémie.

- L'hyperlipoprotéïnémie du type V est caractérisée par une surcharge plasmatique à jeun en chylomicrons et en lipomicrons. Les concentrations du cholestérol et des triglycérides sont élevées, mais dans un rapport trop variable pour être utile au diagnostic. Le plasma à jeun est trouble ou lactescent. La distinction sûre entre chylomicrons et lipomicrons exige des analyses accessoires : séparation des particules par gradient de polyvinyl pyrrolidone ou électrophorèse sur bloc d'amidon. Le "type V" se distingue formellement du "type I" par la fréquence de l'obésité; d'une histoire familiale de diabète et d'une tolérance anormale au glucose et par des taux d'activité lipolytique post-héparine du plasma dans les limites de la normale.

En revanche, pour toutes ces raisons et certaines informations génétiques, le "type V" paraît apparenté au "type IV" dont il pourrait représenter l'expression homozygote.

Le diagnostic du "type V" ne peut être posé qu'après élimination du "moment" évolutif d'une forme I, car une hyperlipomiconémie modérée peut être induite par les hydrates de carbone au cours du régime sans graisse, ou d'une forme IV.

2. Nature des préβétalipoprotéines (11,14)

La forme sous laquelle les glycérides sont transportés dans le plasma dépend de leur origine immédiate, soit synthèse endogène, soit origine exogène à partir des graisses alimentaires. Chez les sujets normaux le matin avant le premier repas ou en permanence chez ceux qui ont une alimentation sans graisse, les glycérides plasmatiques sont d'origine exclusivement endogène et transportés principalement dans les préβétalipoprotéines.

A. Techniques d'étude des lipoprotéines

Parmi les nombreux procédés employés pour détecter et évaluer les lipoprotéines, les plus importants sont ceux qui permettent la séparation qualitative des particules glycéridiques d'origine endogène et d'origine exogène. Nous considérerons successivement ces procédés :

- L'ultracentrifugation préparatoire (ou analytique) sépare les lipoprotéines selon leurs caractéristiques de flottaison. Elle peut être employée pour séparer la masse principale des glycérides contenus dans les préβétalipoprotéines de celle des chylomicrons. Cette séparation est cependant incomplète car les vitesses de flottaison des lipomicrons et des chylomicrons se recoupent et les fractions "chylomicrons" obtenues en exposant le plasma à des champs de centrifugation d'environ

10^{-5} g par minute, peuvent contenir un mélange variable de particules endogènes et exogènes. Cette fraction écartée, on isole ensuite des lipoprotéines à très basse densité généralement considérées comme endogènes : elles sont de Sf 20-400 et identiques aux prébétalipoprotéines séparées par électrophorèse sur papier. En soumettant les sujets qui servent de source de lipoprotéines à des régimes riches en hydrates de carbone, on induit des taux élevés de triglycérides endogènes et l'ultracentrifugation préparatoire peut obtenir des quantités de prébétalipoprotéines presque pures.

- Précipitation : Les méthodes de précipitation sont parmi les plus anciennes techniques de préparation des lipoprotéines et sont très utiles pour leur isolement à l'état pur; mais elles ne permettent pas le sous-fractionnement précis des particules à très basse densité. Celles-ci sont précipitées ensemble par les sulfates de dextran ou d'amylopectine, l'héparine ou la polyvinyl pyrrolidone. Cependant on utilise la combinaison du gradient de flottaison et de précipitation par la polyvinylpyrrolidone pour séparer les particules endogènes des chylomicrons (et ces derniers en particules primaires et secondaires).

- Electrophorèse : On a d'abord établi, par la technique d'électrophorèse dans un milieu inerte de grains d'amidon, l'existence d'une lipoprotéine alfa 2 (prébétalipoprotéine). Par la technique de l'électrophorèse sur papier avec tampon barbital, les chylomicrons et les particules endogènes plus grandes restent à l'origine sont séparés des particules endogènes plus petites, lipoprotéines à Sf 20-400 qui forment une bande "prébéta", demeurant nette. Lorsque l'on ajoute de l'albumine humaine au tampon, on obtient des séparations plus nettes : les chylomicrons restent à l'origine et les lipomicros sont concentrés en position prébéta, avec une traînée de particules endogènes plus grandes entre l'origine et la région prébéta.

B. Nature des prébétalipoprotéines

Les particules endogènes couvrent un large spectre de densité variant de 1006 à 0.93. A mesure que la densité diminue, la proportion relative de triglycérides augmente alors que celle des protéines diminue.

Le diagramme des acides gras d'une sous-classe donnée n'est pas le même chez tous les sujets et de plus grandes différences peuvent exister entre sujets normaux et anormaux (14).

On peut cependant faire quelques généralisations sur la composition du groupe habituel prébéta des lipoprotéines : les lipides correspondent à plus de 85 % du poids total du complexe, les protéines 2 à 15 %. Les triglycérides en représentent environ 60 %, le cholestérol 15 % et les phospholipides 15 %. La composition des acides gras glycéridiques est celle de la graisse endogène, pauvre en acide linoléique et riche en acides palmitique et oléique.

C. Protéines dans les complexes "prébéta" (11)

Les lipoprotéines prébéta ne réagissant qu'avec les sérum anti-bétalipoprotéines, on a longtemps considéré la protéine B (ou bête) comme seul composant de l'apoprotéine du lipomicron. Cependant, cette supposition d'une protéine unique n'expliquait pas la mobilité électrophorétique différente des bête et des prébétalipoprotéines, un rapport phospho lipide sur cholestérol plus élevé dans les

prébétalipoprotéïnes ainsi qu'un taux significatif d'acide aspartique aminoterminal dans leurs résidus protéïques comme dans la protéïne A (ou alfa). La présence de cette protéïne A dans la composition des lipoprotéïnes prébéta était suggérée par ces faits et a été démontrée par Fredrickson :

- Les taux de triglycérides et de prébétalipoprotéïnes d'une part et des alphalipoprotéïnes d'autre part varient en sens inverse chez des sujets, normaux et hyperlipidémiques soumis à des régimes chargés ou réduits en hydrates de carbone.
- La lipolyse in vivo induite par l'héparine diminue la concentration des prébétalipoprotéïnes et augmente simultanément celle des alphalipoprotéïnes.
- Les prébétalipoprotéïnes, isolées par ultra centrifugation puis extraites par un solvant, ont été dissociées en alpha et en bétalipoprotéïnes mises en évidence par l'immunologie et les techniques d'électrophorèse sur gélose, agarose et papier.
- Les malades souffrant de déficit en alpha lipoprotéïnes acquis ou familial (maladie de Tangier), sont incapables de produire des prébétalipoprotéïnes, malgré des taux plasmatiques de triglycérides augmentés par administration d'hydrates de carbone.

Une troisième protéïne, appelée apoprotéïne C a été isolée, sous forme de complexe phospholipide-protéïne, après lyophilisation et délipidation partielle des lipoprotéïnes à très basse densité par l'heptane. On ne sait pas encore si cette protéïne est associée aux glycérides d'origine endogène ou exogène.

3. Prébétalipoprotéïnémie et athérosclérose

Peu d'études ont été jusqu'ici entreprises concernant les relations entre maladie artérielle et prébétalipoprotéïnémie, ou la distribution de la prébétalipoprotéïne dans une population générale.

A. Recherches antérieures à 1963

La plupart ne possèdent qu'une valeur rétrospective cependant : Dangerfield et Smith (19), en 1955, démontrent par l'électrophorèse classique sur papier, des lipoprotéïnes sériques, la présence d'une bande de prébétalipoprotéïnes chez la majorité des sujets relevant d'infarctus myocardique récent. Besterman (20) en 1957, retrouve également cette bande prébétalipoprotéïnique chez les sujets affligés d'ischémie cardiaque dans la proportion de 99 % des cas et Smith (21), la même année, une bande "prébéta" modérée chez près de 70 % des hommes de plus de 50 ans.

B. Etudes récentes

Basées sur l'analyse des lipoprotéïnes par électrophorèse selon la technique de Lees et Hatch (7), elles n'ont pas apporté de résultats concordants sur la valeur de la présence de prébétalipoprotéïnes pour différencier sujets normaux et athéroscléreux. Ostrander et coll (22), étudiant 76 sujets coronariens et témoins, retrouvent 25 fois une bande de lipoprotéïnes prébéta. La fréquence de la surcharge

est plus élevée chez les sujets hypertriglycéidémiques mais sensiblement identique chez les sujets indemnes ou souffrant de cardiopathie ischémique.

Brown et Doyle (23), en 1967, analysent les lipoprotéïnes sériques de 672 hommes de 50 à 65 ans et de 50 étudiants en médecine de moins de 25 ans; 83 des sujets de plus de 50 ans présentaient une cardiopathie ischémique. Une bande préβétalipoprotéïnique fut mise en évidence chez 30 % des étudiants (mais de faible intensité); chez 76 % des hommes d'âge moyen indemnes de cardiopathie et chez 84 % des hommes de même âge présentant une ischémie cardiaque. La même étude démontre nettement une corrélation positive entre l'intensité de la tache préβétalipoprotéïnique après coloration et le taux des triglycérides (dosés par la méthode de Van Haendel et Zilversmit) : la présence de préβétalipoprotéïnes est constante lorsque le taux des triglycérides est élevé et Brown affirmait, comme Fredrickson à cette époque, leur absence lorsque la glycéridémie est basse (inférieure à 2,5 mEq/l pour Brown, à 100 mg/100 ml pour Fredrickson). Ce dernier auteur a récemment reconnu la possibilité d'une surcharge en préβétalipoprotéïnes malgré un taux normal de triglycérides (24).

Hatch et coll. (25), en 1966, recherchant les facteurs athérogéniques, comparent 24 hommes de moins de 49 ans relevant d'infarctus du myocarde à 20 sujets contrôles; ils découvrent une quantité significativement plus grande de préβétalipoprotéïnes chez les malades que chez les témoins et concluent que "la présence d'une quantité significative de cette fraction est un discriminant d'une utilité frappante entre les sujets souffrant de cardiopathie coronaire et ceux n'en ayant pas".

Ces auteurs soulignent dans le même article l'importance de la notion d'hérédité artériopathique; ils retrouvent des antécédents familiaux de maladie artérielle chez 17 de leurs 24 coronariens et seulement 5 des 20 témoins.

Kuo (26), en 1967, étudie 286 sujets hyperlipidémiques, porteurs d'athérosclérose cliniquement patente, dans le but de séparer des autres hyperlipidémies, l'hyperglycéridémie sensible aux hydrates de carbone. Cet auteur démontre la présence de préβétalipoprotéïnes chez 262 (soit : 91,6 %) des malades, et également, chez 10 des 35 témoins âgés de 19 à 28 ans. Parallèlement à la très forte incidence de l'hypertriglycéridémie induite par les hydrates de carbone parmi les malades atteints d'artériosclérose, cet auteur trouve une tolérance anormale au glucose fréquente dans les cas où le taux des triglycérides plasmatiques est fortement élevé; (c'est le cas de ses 28 sujets atteints d'hypertriglycéridémie grave); il retrouve une histoire familiale de diabète chez 194 des 286 malades étudiés (soit 67,8 %).

Loeper et Rouffy (18), en 1968, entreprennent en France l'étude des sujets porteurs d'athérosclérose, par analyse des fractions lipidiques du plasma et électrophorèse des lipoprotéïnes selon la méthode de Lees et Hatch. La comparaison des résultats de ces examens pratiqués chez 70 athéroscléreux et 20 sujets témoins, permet de constater que la présence de préβétalipoprotéïnes est l'anomalie lipidique la plus fréquente chez les malades atteints d'artériosclérose; elle est en relation certaine avec les taux de triglycérides mais, fait important, elle peut apparaître malgré un taux faible des triglycérides sériques. Enfin dans tous les types d'hyperlipidémie où est retrouvé un excès de préβétalipoprotéïnes, un régime restrictif en hydrates de carbone réduit cette surcharge.

4. Dépendances alimentaires des préβétalipoprotéïnes.

Certains faits sont désormais bien établis concernant les dépendances alimentaires des triglycérides d'origine endogène et des préβétalipoprotéïnes qui en assurent le transport dans le plasma.

A. Déjà avant 1961, l'unique responsabilité des graisses alimentaires dans l'induction des hyperlipidémies avait été mise en doute :

Une nette diminution des lipides sériques totaux avait été démontrée chez les diabétiques (à l'ère préinsulinique), soumis à des régimes riches en graisses et pauvres en sucres. (28, 29, 30, 31)

Hatch et coll. (32) en 1955, soumettant des sujets hypertendus à un régime riche en hydrates de carbone, observent une augmentation nette des triglycérides et des lipoprotéïnes de Sf 20-400.

Le même phénomène est rapporté par Ahrens et Coll. (33) en 1957 chez des malades souffrant d'artériopathie coronaire, normo et hypercholestérolémiques, puis confirmé par Kuo et coll. (34) en 1957 et Brown et Page (35) en 1959.

B. Hypertriglycéridémies induites par les hydrates de carbone et induites par les graisses

Ahrens et coll. (1), séparent nettement, en 1961, deux sortes d'hyperlipémies selon l'induction par les graisses ou par les hydrates de carbone alimentaires : ces auteurs soumettent à un régime riche en sucres 13 malades dont 4 étaient considérés comme hypertriglycéridémiques, 6 jugés atteints d'hypercholestérolémie essentielle familiale et les 3 derniers normolipidémiques en régime normal. Tous ces malades présentaient une augmentation significative des triglycérides sériques pendant l'alimentation riche en hydrates de carbone.

De nombreux auteurs ont ensuite cherché à préciser les relations entre le taux de triglycérides ou de préβétalipoprotéïnes et l'importance de l'apport hydrocarboné alimentaire chez les sujets athéromateux (26, 36, 37) et normaux (38, 39, 40, 41).

C. De l'ensemble des travaux publiés, il ressort chez le sujet athéroscléreux :

La fréquence de l'hypertriglycéridémie (ou préβétalipoprotéïnémié) induite par les hydrates de carbone; (14 % des sujets de Nestel (36), porteurs de cardiopathie ischémique, 21 % des sujets athéromateux de Ioeper et Rouffy (18); 50 % des coronariens de Blankenhorn (47)).

La grande fréquence d'une production endogène accrue de triglycérides avec hyperpréβétalipoprotéïnémié, sous l'influence d'un régime normocalorique enrichi en hydrates de carbone chez les malades athéroscléreux hyperlipidémiques ou non, et quelque soit le type de l'hyperlipidémie : (91,6 % des 286 malades de Kuo (26), bien que 246 d'entre eux lui aient été adressés pour "hypercholestérolémie").

En conséquence, l'aggravation assez souvent rencontrée d'une hypercholestérolémie par un régime pauvre en graisses donc enrichi, isocaloriquement, en hydrates de carbone, (1/3 des cas pour Brown); et l'implication fréquente du régime restrictif en sucres dans le but de contrôler l'hyperlipidémie chez les athéromateux.

Il semble en revanche beaucoup moins aisé actuellement, de séparer sujets normaux et sujets atteints d'hypertriglycéridémie induite par les hydrates de carbone, selon l'importance de leur réponse au régime enrichi en sucres; une telle séparation, admise par certains (40,41), n'est pas retrouvée par d'autres (26,37).

D. Deux sortes de preuves pourraient étayer cette notion nouvelle qui ferait des hydrates de carbone alimentaires, un facteur important de l'athérogénèse humaine :

Des études de population, portant sur les habitudes alimentaires de sujets athéromateux et de sujets normaux, ont fait apparaître des différences significatives de consommation du saccharose entre ces deux groupes : (113 g/j pour les sujets souffrant de coronaropathie et 128 g/j pour les sujets atteints d'artériopathie périphérique, 56 g/j pour les sujets normaux; chiffres indiqués par Yudkin en 1964).

Deux faits sont à mettre en parallèle : d'une part l'accroissement de la mortalité par athérosclérose dénoncé par les statistiques mondiales; d'autre part les modifications des habitudes alimentaires : la consommation d'hydrates de carbone complexes a diminué de façon très importante au profit des sucres solubles, et en tout premier lieu, du saccharose.

De nombreuses recherches entreprises pour mettre en évidence des modifications éventuelles des lipides plasmatiques sous l'influence de l'apport hydrocarboné alimentaire, il ressort que : chez l'homme normal on ne peut augmenter les taux de triglycérides du plasma que par des régimes hyperglucidiques comportant un apport calorique couvert à 80. 90 % par les hydrates de carbone.

D'autre part, toujours chez le sujet normal, en régime hyperglucidique, l'administration de polyolosides tels que l'amidon tend à faire baisser la triglycéridémie; le saccharose et le glucose ont un effet inverse.

On constate des faits analogues chez les sujets atteints d'hyperglycémie sensible aux hydrates de carbone (par définition) : la restriction glucidique réduit la triglycéridémie et de plus, à un moindre degré, la cholestérolémie; (ce qui traduit en fait l'abaissement du taux de préβ₂-lipoprotéines plasmatiques).

D'autre part l'alimentation enrichie en hydrates de carbone majore nettement plus la triglycéridémie lorsque le saccharose est substitué à l'amidon.

II - MATERIEL ET METHODES

1. Sélection des malades et des sujets témoins

A. Notre étude a porté sur 164 malades athéromateux et affligés de manifestations ischémiques évidentes et souvent sévères dans le territoire coronaire, cérébral ou des membres. Les âges se situent entre 25 et 77 ans ; (132 hommes et 32 femmes). Notre groupe de malades n'est pas représentatif de la distribution habituelle de l'artériosclérose dans une population générale : 99 des sujets ont débuté leur maladie avant 51 ans (Tab.I). Le recrutement des malades, qui s'est effectué de trois manières à peu près égales, rend compte de ce fait :

- Malades hospitalisés dans un service de médecine interne en période aigüe d'accident ischémique :
- Convalescents d'accident ischémique prématuré adressés pour recherche de facteurs athérogènes :
- Sujets dont l'hyperlipidémie, dépistée au cours d'un accident ischémique, a motivé la consultation pour classification de cette anomalie.

B. La topographie des lésions se distribue :

- En atteinte myocardique isolée : 75 cas. (Angine de poitrine : 33 cas. Infarctus : 42 cas).
- Atteinte cérébrale isolée : 42 cas
(Ischémie-lésion : 23 cas. Nécrose cérébrale : 19 cas).
- Artériopathie des membres : 12 cas. Chez 29 sujets l'atteinte est bipolaire :
- Myocardique et cérébrale : 12 cas.
- Myocardique et des membres : 12 cas.
- Cérébrale et des membres : 5 cas.

Dans 3 cas enfin, l'insuffisance circulatoire touche les 3 territoires, coronaire, cérébral et les membres.

Répartition en fonction de l'âge

Nombre de
Sujets.

144 sujets athérogéleux →



36 sujets témoins →



50

40

30

20

10

21 à 30

31 à 40

41 à 50

51 à 60

61 à 70

71 à 80

Age

Tableau I



C. Critères de diagnostic :

L'insuffisance coronaire, dans tous les cas, a été affirmée sur les critères cliniques et électrocardiographiques habituels.

Insuffisance circulatoire cérébrale : ont été reconnus porteurs d'ischémie-lésion cérébrale, des sujets présentant une riche association séméiologique évoquant hautement une ischémie vertébro-basilaire, ou ayant présenté un ou plusieurs épisodes neurologiques déficitaires régressifs. D'autres malades ont présenté des manifestations neurologiques déficitaires permanentes dont l'étiologie vasculaire, de même que la nature ischémique, sont très probables ou ont été confirmées par exploration angiographique. Le diagnostic d'artériopathie des membres a été retenu selon les critères cliniques, oscillographiques voire angiographiques habituels.

D. Trois observations sont à signaler :

Il convient de mettre à part, dans notre groupe de malades, 3 observations pour lesquelles l'origine athéromateuse des accidents ischémiques est très douteuse :

Observation 69, artériopathie vraisemblablement inflammatoire d'origine indéterminée.

Observation 150 : Maladie de Brill ?

Observation 160 : Accident de nécrose cérébrale au cours d'un traitement anticonceptionnel.

E. Choix des sujets témoins

36 sujets ont été choisis comme témoins dans les mêmes tranches d'âge que les malades (27 hommes - 9 femmes); exempts de manifestations cliniques d'ischémie par athéromatose ainsi que d'affections hyperlipidémiantes ; diabète particulièrement mais aussi : myxoedème, pancréatite, cholestase, syndrome néphrotique, grand alcoolisme chronique.

2. Méthodes

A. Techniques de dosages

Pour tous les malades ainsi que pour les témoins, ont été pratiqués après 8 jours d'alimentation normale et 12 heures de jeûn, les analyses suivantes :

- Dosage des lipides totaux (méthode de Delsal)
- Dosage du cholestérol total (méthode de Delsal)
- Dosage des triglycérides (méthode de Van Haendel et Zilversmit)

L'électrophorèse sur papier des lipoprotéines a été pratiquée selon la méthode de Hatch et Lees (7) avec adjonction de sérum albumine humaine au tampon classique, modifiée par Melle J. Loeper par utilisation d'une bande horizontale et

Régimes appliqués pour l'étude des dépenses alimentaires

Régimes	Calor	Protides	Graisses %	S/I *	Glycides %	Glycides Type
I Normal	2.200 2.600	15 à 20	35 à 40	élevé	45 à 50	Sucres simples
II Réduit en graisses.	2.200 2.300	17	17	1	66	Complexes
III Normo calorique	2.200 2.300	16	41	1	43	Complexes
IV Réduit en sucres.	2.200 2.300	17	50	1	33	Complexes.

- * S/I : Rapport graisses saturées / graisses insaturées.

- Pourcentage de calories apportées pour chaque fraction

pour la coloration terminale (Noir Soudan).

Ont été enfin pratiqué le test de Burstein et mesurée la turbidité du sérum.

L'analyse quantitative relative des lipoprotéines a été réalisée à partir de l'électrophorétogramme sur papier par intégration automatique (Integrgraph Elphor). La concentration du plasma en préβetalipoprotéines a été calculée à partir du taux des lipides totaux; cette méthode est critiquable et les résultats ne sont fournis que pour une approche de la compréhension de ces problèmes.

B. Limites normales des taux lipidiques du plasma

Nous considérons comme anormaux, pour les tranches d'âge intéressées :

- des taux de lipides totaux	7,60 g/l
cholestérol total	2,60 g/l
triglycérides	1,20 g/l

- Dans les conditions nutritionnelles normales (régime standard Assistance Publique ou régime ambulatoire contrôlé : 2.200 à 2.600 calories; protéines 15 à 20%, graisses 35 à 40 %, hydrates de carbone 45 à 50 %), la présence d'une bande de lipoprotéines préβeta, nette et distincte de la bande βeta, coïncidant ou non avec une élévation du taux des triglycérides.

3. Régimes utilisés pour l'étude des dépendances alimentaires

Tous les malades ont été soumis pendant 1 à 4 semaines à un essai diététique basé sur l'un des trois régimes suivants, tous trois comportant un apport calorique quotidien de l'ordre de 2.200 à 2.300 calories : (Tableau II) :

Régime de type II, réduit en graisse; l'apport calorique est couvert à :

- 17 % par les protéines
- 17 % par les graisses (dont la moitié en acides gras insaturés)
- 66 % par les glucides (sous forme de sucres complexes)

Régime de type III : Normocalorique

- Protéines : 16 % des calories
- Graisses : 41 % avec un rapport graisses saturées sur graisses insaturées égal à 1.
- Glucides : 43 %, sous forme de sucres complexes.

Régime de type IV : Réduit en hydrates de carbone.

- Protéines : 17 %
- Graisses : 50 % dont la moitié insaturée
- Glucides : 33 %, sous forme de sucres complexes.

Au terme de l'essai diététique, un bilan identique au premier a été pratiqué pour chaque malade.

4. Hérédités athéroscléreuse et diabétique

Nous avons exclu de notre étude les patients athéroscléreux présentant un diabète patent. Pour tous nos malades, ont été pratiquées une glycémie à jeun et, lorsque cela a été possible, une hyperglycémie provoquée orale; nous avons par ailleurs, dans tous les cas, recherché par l'interrogatoire une notion de diabète familiale.

L'existence de manifestations athéromateuses dans l'entourage familial a aussi toujours été recherchée par l'interrogatoire des sujets : celui-ci a porté sur les ascendants au 2e degré, les parents et leurs collatéraux et les collatéraux des malades. Ont été retenues comme manifestations athéroscléreuses : artériopathie des membres, hémiplegie ou autre accident vasculaire cérébral, angine de poitrine et infarctus du myocarde, mort subite survenue à un âge relativement jeune. La notion d'une hyperlipidémie familiale a parfois été fournie par l'interrogatoire ou confirmée par l'enquête génétique. Nous n'en tiendrons pas compte dans cette étude, les résultats étant trop fragmentaires.

III -RESULTATS

1. Observations

Nous rapportons ci-après les éléments retenus dans les observations de nos 164 malades, présentés de façon schématique sous forme de tableaux où figurent :

A. Age : l'âge indiqué est celui des premières manifestations pathologiques de la maladie athéromateuse.

B. Hérédité : Artériopathique (art.) et diabétique (diab.)

Nombre de lignées atteintes :

0 = absence

1 = retrouvée dans une lignée, chez les ascendants maternels ou paternels.

2 = retrouvée dans les deux lignées chez les ascendants maternels et paternels.

Degré de la parenté :

1 = ascendants directs ou collatéraux du propositus

2 = ascendants directs ou collatéraux des parents.

C. Type de l'hyperlipoprotéïnémie :

Le diagnostic certain du type III selon Frédrickson nécessite la démonstration par ultracentrifugation d'une surcharge en lipoprotéïnes de densité anormale; une telle analyse n'ayant été pratiquée que pour quelques malades de ce type le diagnostic de forme III dans notre étude est seulement, dans l'ensemble, hautement probable, basé sur la comparaison des taux de cholestérol et triglycérides, de l'étude du lipidogramme et des dépendances alimentaires de la double surcharge.

X T H F = Xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale.

Var. II = Variante du type II.

Prébéta normo = Présence isolée d'une surcharge en prébétalipoprotéïnes en opposition avec des chiffres de lipides sériques normaux, en particulier de triglycérides.

D. Topographie de l'accident ischémique : (T O P O)

I. Cé = Ischémie lésion cérébrale.

N. Cé = Nécrose cérébrale.

I. Co = Angine de poitrine.

N. Co = Infarctus myocardique.

A. M. = Artériopathie des membres, supérieurs ou inférieurs.

E. Glycémie

Glycémie à jeun : N = normale.

Hyperglycémie provoquée orale : N = normale

P = paradiabétique.

F. Lipides sanguins

L.T = Lipides totaux;

C.T = Cholestérol total;

T.G = Triglycérides, exprimés en grammes par litre

G. Electrophorèse

Alpha et béta: pourcentage de lipoprotéïnes.

prébéta: tache = prolongement homogène des bétalipoprotéïnes;

bande = bande séparée des bétalipoprotéïnes.

g/l = concentration en prébétalipoprotéïnes, calculée à partir du taux des lipides totaux.

heredite

Noms.	Age	lignée	degré	Art	Diab	Type	Topo	Glyc	Hg	LT	CT	TG	$\alpha\%$	PBLP Tache	Bande	$\beta\%$
1 HOI R.	48	1	1+Coll	+		II	I Ce	N		1,10	2,65	1,35	18		0	12
2 LAV R	53	1	1	+		III	I Co I A M	N		1,90	1,80	1,65	16	15	1,1	69
3 LEP H.	42	1	1+Coll	+		II	I Ce	N		8,60	3,30	0,80	-		12	48
4 LEM H.	42	0				IV	I Ce	N		14	2,90	5,50	6		32	48
5 LAL S.	38	2	1	+		Var II	I Co I A M	N		10,70	3,10	4,50	5		21	44
6 KOP R	45	2	1	+	+	II.XTHF	I Co I Ce	N		8,80	3,75	0,95	14,5		17,5	58
7 JUI R	38	1	1	+		II.XTHF	I Co	N		15	5,65	1,80	28	11		61
8 JEA	45	1	1	+		II	I Ce	N		12,65	4,85	1,10	12	10		66
9 GUY H	65	2	1+Coll	+		II	I Co	N	N	9	3,30	0,10	50			50
10 GIR J	30	1	1	+	+	Var II	I Co I Ce	N		8,10	2,60	1,80	15		18	61
11 GUE H	44	1	1	+		Var II	N Co	N		18,60	3,55	6	17		30	53
12 FER L.	45	0				II.XTHF	N Co	N		11,10	5,50	1,10	13	10		17
13 FEY L.	59	1	2	+		Var II	I Co	N		9	2,90	1,70	10		18	62
14 DIL A	56	2	1+Coll	+	+	Var II	I Co I Ce	N	P	10,10	3,35	1,95	4,5		43	52,5
15 CAL L.	44	2	2+Coll	+		III	I Co	N		11,90	3,10	4,10	18	15		57
16 CHA S.	44	1	1	+	+	Var II	I Ce	N		1,90	2,50	1,30	30	10	8	60

NOMS.	héritité				Type	Topo	glie	Hg	LT	CT	Tg	$\alpha\%$	PP fiche	LP bande		B %.
	Age	lignée	degré	Art												
33 BAU M.	58	1	1	+	II	I Cé	N		4,30	2,65	0,75	32				68
34 WAG F	42	1	1 2	+	II	I Co I Ce	N		9,20	3,70	0,90	7				93
35 VOU M.	50	1	1	+	Var II	N Co	N		12	3,30	1,90	0		19	2,3	81
36 SAL S	37	0			IV	I Co	N		5,9	2,10	1,35	33		10	0,6	57
37 SAU S	38	1	2	+	Var II	N Co	N		8,30	3,40	0,80	11		15	1,24	74
38 ROS S	56	2	1	+	II	N Co	N		9,60	3,60	0,75	9	21		2	70
39 RIB J	41	1	1	+	III	I Co	N		8,30	2,60	1,40	10	11		0,9	79
40 COQ C	48	2	1 1+coll	+	Var II	N Co	N		10,80	3,65	2,95	8		27	2,9	65
41 COQ M	39	2	1 1+coll	+	Var II	HTA	N		16,60	3,50	6,80	0	50		8,30	50
42 CUD J	38	1	1	+	IV	I Co	N		5,30	1,85	6,80	9		19	1	72
43 PIE C	65	1	2	+	II	I Cé	N		11,20	4,60	1,05	31				69
44 RAY F	45	1	1	+	Var II	N Cé	N		11,50	3,20	2,20	15		15	1,7	70
45 FIL E	46	1	1+coll	+	Var II	I Co A M	N		9,35	2,78	1,90	0		13	1,2	87
46 DEL R	59	1			II	A M	N		4,30	3,20	0,65	24				46
47 DAV A	39	2	1 1	+	Var II	I Cé	N	N	11,60	3,10	2,25	23		17	2	60
48 DAI F	56	1	1	+	IV	I Co	N		7,70	2,37	1,50	4,5		19,5	1,5	76

NOMS	Age	lignée	heredité	Art diab	Type	TOPO	Glyc	Hg	LT	CT	TG	$\alpha\%$	PA tache	LP bande	$\beta\%$
49 DUF R	46	2	1	+	II	I Co	N		9,60	3,15	1,25	0	7,5		92,5
50 DEP J	47	1	1	+	Var II	N Co	N		8,70	3	1,45	16		11,5	72,5
51 DUY A	47	?			II	A M N Co	N	N	9,50	3,50	1,10	0			100
52 CHE E	58	1	1	+	III	N Co I Ce	N		9,70	3,80	1,90	8	14		78
53 COR I	54	1			pre β normo	I Ce A M	N		1,40	2,30	1,20	11		16	73
54 BAR A	54	1			Var II	N Co	N		8,50	2,60	1,40	45		11	44
55 BOD H	55	?			pre β normo	I Co	N		5,60	1,95	0,90	20		11,5	68,5
56 MAZ R	37	2	1	+	Var II	N Co	N		9,90	3	1,35	0		31	69
57 SER P	62	1	Coll	+	II	N Co	N		7,70	3	0,70	16			84
58 SCH J	46	1	1	+	II	N Co	N		9,70	3,75	1,50	3			97
59 VEY L	48	1	Coll	+	III	N Co	N	P	10,8	2,45	1,70	0	20		80
60 VOU R	30	1	1	+	pre β normo	N Co	N		7,10	2,05	1,30	0		33	67
61 COQ D	57	1	1+Coll	+	Var II	N Co A M	N		8,50	3,45	1,15	10		17	73
62 SAN G	50	?			pre β normo	N Ce	N		6,35	2,05	0,90	0		35	65
63 GOU J	43	1	1	+	III	I Co	N		9,6	3,13	2,15	0	30		70
64 KRZ E	38	?			IV	N Co A M	N		13,40	2,70	3,70	0		50	50

NOMS	Age	lignée	heredite	Art	Diab	Type	Tofo	Glyc	Hq	LT	CT	TG	$\alpha\%$	PB tache	LP bande	$\beta\%$	
65 IOR A	44	?				IV	A ^M N ^{Ce}	N		10,60	2,40	2,20	0		30	3,2	70
66 HOB F	51	?				pre β normo	N ^{Co}	N		7,20	2,20	1,15	10		10	1,4	70
67 GAR G	61	?				II	I ^{Co}	N		8,30	3	1,10	13	10		0,83	77
68 LAP H	45	?				Var II	N ^{Co}	N		10,90	4,05	2,70	2		18	1,96	80
69 POU A	40	D				Normal	PAN?	N		7,40	1,85	1,10	/			/	/
70 LAS A	34	1		+		Var II	N ^{Co} I ^{Ce}	N		11,40	3	2,10	5		33	3,7	62
71 VAY A	55	D				III x THF	N ^{Co}	N	P	13,10	3,60	5,35	0	25		3,27	75
72 RIA A	37	1		+		IV	N ^{Co}	N	N	9,10	2,25	2,60	16		10	1,8	64
73 SAL H	43	1		+		II	A ^M I ^{Ce}	N		10,80	2,65	0,90	11		5	0,5	84
74 PEN A	53	0				Var II	N ^{Co}	N		8,40	3,05	1,10	18		20	1,7	62
75 NAU R	32	1		+		III	N ^{Ce}	N	N	8,10	3,20	2	26	15		1,2	59
76 VAL F	50	D				Normal	I ^{Ce}	N		5	1,55	1	10				90
77 ARR R	44	?				Var II	N ^{Co}	N		7,70	2,66	0,80	11		13	1	76
78 BUT	50	1		+		pre β normo	I ^{Co}	N		7,70	2,55	0,95	28	13		1	59
79 BIG A	49	1		+		II	I ^{Ce}	N		7,90	3	1,10	10		18	1,42	62
80 BER J	33	?				Normal	N ^{Ce}	N		7	2,35	0,95	28				72

NOMS	Age	lignée	hérédité	Art	diab	Type	TOPO	glyc	Hg	LT	CT	TG	$\alpha\%$	P β tache	LP bande		$\beta\%$
81 CHA R	50	?				pre β normo	N Ce	N		6,10	2,10	1	11		22	1,4	67
82 CHA Y.	35	?				normal	N Ce	N		5,10	2,45	0,50	0				100
83 CAR S.	56	?				II	I Ce	N		9,10	3,40	0,90	24				46
84 COU R	51	1	1	+		III	I Ce	N		10	3,10	1,50	18	8		0,8	74
85 CHA M	41	1	1 + Coll	+	+	Var II	N Ce I Ce	N		9,10	2,80	1,45	19		21	1,9	60
86 COR JCS	54	?				I	N Ce'	N		8,40	2,90	1,55	35				65
87 DAV H	41	?				Var II	I Ce	N		8	2,15	0,65	24	19		1,5	61
88 DAV G.	55	1	1	+		IV	AM	N		6,80	2,40	1,40	27		15	1,7	48
89 DEC R	63	1	1	+		IV	I Ce' I Ce	N		1,05	2,45	1,20	11		11	0,77	85
90 DEU W	33	1	1			IV	AM	N		8,40	2,65	1,40	21		10	1,84	69
91 FOU A	44	?				Var II	I Ce'	N		11,80	3,20	2,80	10		20	2,36	70
92 GLO J.	35	1	1	+		Var II	N Ce	N		8,30	3	1,05	12		16	1,33	72
93 GUT M	45	1	2	+		Var II	N Ce	N		7,50	3	0,70	27		17	0,9	67
94 HER F	51	1				II	AM	N		8	2,55	1	26				74
95 JAN M.	55	?				Var II	I Ce'	N		6,30	2,15	1,45	37		18	1,13	45
96 JAT JC.	45	?	1	+		III	I Ce	N		1,10	2,60	1,65	33	11		0,8	56

NOMS	Age	hérédité lignée degré	Art diab	Type	TOPO	Glyc	HQ	LT	CT	TG	$\alpha\%$	PA tache	LP bande		B%
97 LAM. A.	53	1	+	Var II	A M. N Ce	N		11	4	1,45	2.		26	2,86	72.
98 LAN M	39	1		IV	N Ce	N		6,70	1,90	1,30	11		15	1	74
99 LEG A	44	1	+	III	A M. N Co	N		8,60	2,80	1,10	18	13		1,1	69
100 LAR J	40	2	+	Var II	I Co	N		4,50	2,65	1	17		14	1	59.
101 PAS M	42	1	+	II	N Ce	N		8,25	3,30	1	32	7		0,6	61
102 PLA A	52	0		Normal	N Co	N	P	5,10	1,96	0,65	0				100
103 RA R	40	1		Var II	I Co N Ce	N		6,70	2,55	1,15	15		20	1,34	65
104 ROB A	45	1	+	Var II	N Ce	N		8	3,10	1,30	22		21	1,7	57
105 SAM HR	51	1	+	Var II	I Co	N	P	4,40	2,70	1,80	30		15	1,1	55
106 SAR A	53	1	+	II	I Co	N		9,40	3,95	0,75	36				64
107 ZAB J	63	1		II	A M. N Ce	N		4,90	2,65	0,55	12	5		0,4	83.
108 GAU R	39	1	+	Var II	I Co	N		8,10	2,70	1,75	10		25	2.	65
109 POU R	40	1	+	Var II	N Ce	N		9,10	3,35	2,05	18		25	2,3	57
110 ANS R	44	1		Var II	I Co	N		9,40	3,10	1,50	30		20	1,9	50
111 EUB E	65	1	+	Var II	N Ce	N		10,10	3,33	1,50	15		15	1,53	70
112 DUR JB	56	?		IV	N Co	N		1,30	2,45	2	5		23	1,7	72

NOMS	Age	lignée	hérédité	Type	TOPO	Glyc	Hg	LT	CT	TG	$\alpha\%$	PA fiche	LP bande		B%
113 DER F	61	?	1+ Coll	+	Var II	N Co	N	9	3,25	1,45	15		27	2,4	68
114 DUB M	61	?	1	+	IV	N Ce	N	6,80	2,45	1,30	21		15	1	64
115 COU R	50	?	?		Var II	N Co N Ce	N	7,70	3	1,60	9		18	1,4	43
116 COM G.	60	?	?		Normal	N Co	N	6,30	1,90	0,60	15				75
117 BOU J	54	?	?		Var II	AH.	N	11,80	2,70	4	12		32	3,8	56
118 BOU F	53	?	?		Normal	N Ce	N	6,60	2,15	0,85	0				100
119 BER	68	?	?		IV	N Co	N	7,10	2,30	1,35	0		35	2,5	65
120 LAP G.	55	?	?		Normal	N Ce	N	6,40	1,75	0,90	25				75
121 LEM B	45	?	1	+	Var II	N Co	N	6,85	2,45	1,15	0		35	2,3	65
122 LUS W	44	?	1	+	Var II	N Co	N	8,60	3,40	1,35	20		20	1,42	60
123 JUR J	64	?	1	+	II	I Co	N	10	3,40	1,05	15	16		1,60	69.
124 GRI A	68	?	?		Var II	N Co	N	8,60	2,80	1,50	16		15	2,15	59
125 GOU M	39	?	1	+	pre B normo	N Ce	N	5,90	2,15	1	17		15	0,88	68
126 CLE J	41	?	?		Var II	AH N Co	N	9,10	2,45	1,45	24		37	3,4	39
127 ROG D.	64	?	?		IV	AH	N	6,60	1,65	1,30	0		42	2,8	58
128 PRE L	70	?	1	+	pre B normo	AH. N Co	N	5,10	1,80	1,20	11		31	1,9	58

NOMS	Age	heredite	Type	TOPO	Glyc	Hg	LT	CT	TG	$\alpha\%$	PA	LP	$\beta\%$
129 OUV G.	38	1 1 +	pre β . normo	A M	N		5,80	2,40	0,50	19		26	1,5 55
130 NAD. J	56	1 1 + Coll	II	A M N Co	N		7,80	2,80	0,85	8	12		0,94 80
131 MUL A	57	?	Var II	A M	N	N	10,70	3,20	2,45	38		12	2,35 40
132 MA C	76	1 1 + Coll	pre β normo	N Co	N		4	2,10	1	18		11	0,77 71
133 COT J	56	1 1 +	III	I Co	N		9,25	3,60	1,60	11	13		1,2 76
134 MAI R	45	?	IV	N Co	N		6,70	2,45	1,30	13		20	1,34 67
135 MOP M	38	1 1 +	Var II	I Co	N		7,50	2,70	1,85	20		18	1,35 62
136 THE A	53	?	II	A M	N		6,70	2,60	0,85	18	21		1,5 60
137 VIE M	47	?	pre β . normo	A M N Co	N		5,40	1,90	0,90	35	12		0,65 53
138 VAS P	63	1 1 +	II	N Co	N		7	2,65	0,85	13	15		1 72
139 ROZ C	59	1 1 +	II	N Co	N		8,40	2,80	1,10	12			88
140 POI M.F	50	?	II	I Co	N		6,90	2,70	0,60	51	9		0,62 40
141 BAR L	40	1 1 +	Var II	N Co	N		10,60	3,35	2,25	0		35	3,74 65
142 HIR C	25	1 1 +	Var II	N Co	N		7,70	2,50	0,95	25		31	2,38 44
143 DEL L	40	?	II	N Co	N		8,30	2,90	1,10	4	27		2,24 69
144 CHA	60	?	III	N Co	N		9,80	3,40	2,25	26	37		3,63 37

NOMS	Age	héredité			Type	Topo	Glyc	Hg	LT	CT	TG	$\alpha\%$	PB tache	LP bande		B%
145 PAL J	51	1	1	+	IV	A M N Co	N		8,10	2,35	1,35	20		31	2,5	49
146 MAR J	39	1	1	+	II	I Co	N		8,80	3,65	0,85	17	7		0,6	76
147 BRU J-C	55	1	1+coll	+	II	A M N Co	N		6,80	1,75	0,90	27	15		1	58
148 CAM V	60	?			Var II	I Co	N		8,10	2,80	1,51	19		20	1,6	61
149 BEA E	60	?			II	A M	N		7,90	2,50	0,90	18	30		2,37	52
150 SCH L	45	1	1	+	Normal	N Co	N		4,90	1,45	0,60	28				72
151 NAE J	56	1	1	+	II	I Co	N		8,30	2,60	0,70	21				79
152 GRA N	38	2	1+coll	+	Var II	A M N Co	N		8,70	3,20	2,50	29		18	1,56	53
153 CAN R	54	1	1	+	IV	I Co	N		7,40	2,25	1,35	24		22	1,63	54
154 WEC A	60	1	1	+	III	A M	N		7,50	3	1	22	18		1,35	60
155 MAS A	65	1	1	+	III	N Co	N		13	4,95	2,40	21	8		1	71
156 ROL G	33	1	1+coll	+	II x THF	N Co I Co	N		12,60	5,15	0,95	14				86
157 HEY J	44	1	1	+	IV	I Co	N		7,60	2,05	1,85	15		24	1,82	61
158 BAR R	55	0			IV	I Co	N		9	2,60	2,45	14		26	2,34	60
159 CAS M	32	2	1+coll	+	III	N Co	N		8,10	3,20	1,40	21	11	+ chyl 14	0,89	54
160 FRE M	30	2	2	+	pre B normo	N Co	N		6,90	2,35	1,05	27		20	1,38	53

[illegible]

Presence de la Préβetolipoprotéine.

dans chaque tranche d'âge

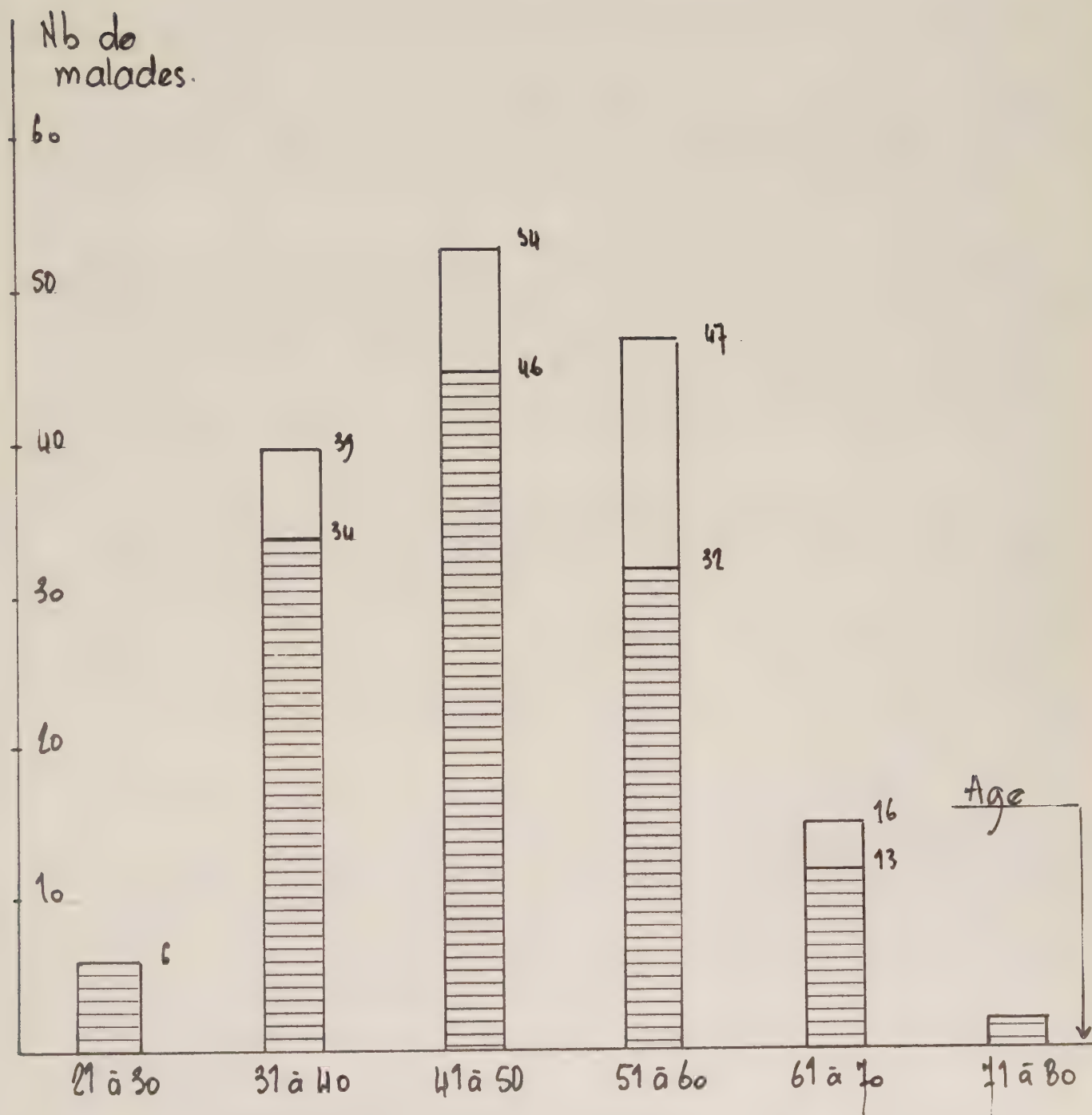


Tableau III

2. Fréquence de la surcharge en préβétalipoprotéïnes chez les sujets athéromateux (164 observations).

Sur l'électrophorétogramme des 164 sujets atteints d'athérosclérose, nous avons mis en évidence 133 fois une tache ou une bande homogène et distincte de préβétalipoprotéïnes; ceci correspond à 81,09 % de l'ensemble des malades. (Tab. III)

Si l'on retire les dix malades dont les bilans lipidiques et lipoprotéïniques sont normaux, on constate que ces 133 cas, représentent 86,36 % des sujets hyperlipoprotéïémiques. Dans 92 cas, les préβétalipoprotéïnes migrent en une bande bien individualisée, en avant des βéta. (Il s'agit des sujets entrant dans le cadre des formes IV, variante du type II et préβéta normo triglycéridémiques).

Dans les 41 autres cas, βéta et préβétalipoprotéïnes forment une tache homogène et les préβéta sont alors un prolongement en avant de la bande βéta, sans aucune solution de continuité. (Il s'agit des sujets entrant dans le cadre de la forme III ou des sujets du type II; dans cette dernière éventualité, la présence de préβétalipoprotéïnes peut être notée de façon contingente; celles-ci apparaissent habituellement sous forme d'une tache peu intense et de migration préβéta faible; en revanche l'éventualité d'une surcharge homogène et uniformément colorée de βéta-préβétalipoprotéïnes est un argument essentiel pour le diagnostic du type III).

15 Fois, la présence sur l'électrophorétogramme d'une tache nette de préβétalipoprotéïnes est la seule anomalie retrouvée. Nous reviendrons sur ce fait très important en faisant un groupe distinct de ces malades; cette anomalie a été récemment rapportée par J. Loeper et coll. (18), sous le terme provisoire de "préβétalipoprotéïémie normotriglycéridémique"

Les 31 malades exempts de surcharge en préβétalipoprotéïnes se répartissent ainsi :

- 21 sujets atteints d'hypercholestérolémie du type II pur (soit 46,6 % des malades de type II).

- 10 sujets dont les bilans, lipidiques et lipoprotéïniques sont normaux (et parmi lesquels nous trouvons les cas 69 et 150 déjà cités).

Parmi les 36 sujets témoins : 3 ont un bilan lipidique anormal et ont été classés respectivement dans le type II (hypercholestérolémie sans xanthome des tendons), dans la variante du type II et dans le type IV (soit respectivement 3 % de l'ensemble des sujets témoins pour chacun de ces trois types d'hyperlipoprotéïémie).

4 autres ont un bilan lipidique normal, mais une surcharge en préβétalipoprotéïnes. (Ils représentent 11 % de l'ensemble des sujets témoins).

Les 29 autres sujets témoins ont des bilans lipidiques et lipoprotéïniques normaux.

3. Répartition des malades dans les types d'hyperlipoprotéïémie. (Tab. IV)

Hormis 10 sujets normolipidémiques et 15 sujets dont la présence de préβétalipoprotéïnes est l'unique anomalie lipidique, les malades ont pu être classés dans les différents types selon Fredrickson :

- Répartition des malades dans les différents types et de la pré-beta lipoprotéine dans chaque type

Type d'Hyper-lipoprotéinémie	Nombre de malades	Présence de pré-beta		L.P % moyen
		Nb de malades	Pourcentage	
total.	164	133	81,09	16,50
II	HESX	40	53,33	7,14
	XTHF	5		10,90
Var II	54	54	100	23,05
III	19	19	100	17,05
IV	21	21	100	24,07
Prébetanormo TG.	15	15	100	21,96
bilan normal.	10	0	0	0

Pourcentage = de sujets hyper pré-beta lipoprotéiniques dans le type

% moyen : valeur moyenne des pré-beta lipoprotéines exprimées en pourcentage des lipides totaux

HESX = Hypercholestérolémie essentielle sans xanthôme

XTHF = Xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale

Prébetanormo TG. = Présence isolée de pré-beta-lipoprotéines.

Type II : 45 malades répartis en 40 cas d'hypercholestérolémie essentielle sans xanthome.

5 cas de xanthomatose hypercholestérolémique familiale.

La présence de préβétalipoprotéïnes est retrouvée 24 fois : 6 fois sous forme d'une bande séparée et 18 fois en tache homogène peu intense prolongeant en avant les βétalipoprotéïnes. Le diagnostic de forme II pour les 6 malades présentant une bande nette de préβétalipoprotéïnes, a été retenu provisoirement en raison de l'absence, à des dosages répétés, d'une élévation du taux des triglycérides; en fait, le diagnostic de forme II dans cette éventualité est discutable; il est possible qu'il s'agisse d'hyperlipoprotéïnémie mixte (variante du II).

Variante du II : 54 malades. Le diagnostic de ce type repose sur la constatation d'une surcharge en cholestérol et triglycérides et la présence d'une bande séparée de préβétalipoprotéïnes.

Type III : 19 malades. La surcharge βéta préβétalipoprotéïnique, dans cette hyperlipidémie mixte, est homogène et forme sur le papier d'électrophorèse une tache uniformément colorée, conjointement est constatée une augmentation des taux de cholestérol et triglycérides.

Type IV : 21 malades présentant une hypertriglycérémie endogène caractérisée par une bande nette et séparée de préβétalipoprotéïnes et une hypertriglycérémie prédominante sensible aux hydrates de carbone.

Préβétanormotriglycérémiques : 15 malades. Ce type de diagramme où les taux des fractions lipidiques dans les limites de la normale contrastent avec une nette surcharge préβétalipoprotéïnique isolée, ne répond à aucun des 5 types d'hyperlipoprotéïnémies selon Fredrickson.

La présence de préβétalipoprotéïnes plasmatiques, nécessaire au diagnostic dans les types IV et mixtes (III et variante du II), fréquente dans le type II et isolée chez un certain nombre de malades, est l'anomalie la plus fréquemment retrouvée en association avec la maladie artérielle.

4. Corrélation entre la préβétalipoprotéïnémie et les taux de cholestérol total et triglycérides

Le pourcentage des lipoprotéïnes sur l'électrophorétochrome, fourni par intégration automatique et leur quantification à partir de cette valeur rapportée aux taux des lipides totaux, sont des chiffres de valeur limitée et déjà discutée (27).

Cependant, (comme il apparaît aux tableaux V et VI), il existe une corrélation faible entre les taux de cholestérol total et l'importance de la surcharge en préβétalipoprotéïnes; en revanche, la corrélation triglycérides-préβétalipoprotéïnes est très nette.

Au tableau V sont indiquées, dans les colonnes correspondant à des taux de triglycérides croissant de 1 g/l, la valeur moyenne, en pourcentage et en concentration, des préβétalipoprotéïnes. Dans la colonne 3 à 4 g/l de triglycérides, nous ne possédons pas de chiffre valable, la seule observation correspondant à un électrophorétochrome sur lequel une tache homogène βéta. préβéta comprend la quasi totalité des lipoprotéïnes du plasma.

Relation Triglycérides - Préβetaliipoprotéines

TG en g/l	0,5	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	7
Nb de Cas	47		85		21		1 *		5		3		2	
pβ = %	9		17		24,5		-		28		27,5		40	
pβ = g/l	0,67		1,38		2,45		-		3,54		3,91		6,88	

Tableau V TG = triglycérides plasmatiques

pβ = préβetaliipoprotéines.

= en pourcentage des lipides totaux = %

= en grammes par litre = g/l.

* = un seul chiffre des triglycérides situé entre 3 et 4 grammes par litre, donné pour une tache homogène β, préβ.

Relation Cholestérol total - préβetaliipoprotéines

CT en g/l	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	3,5	3,5	4	4	4,5	4,5	5	5	5,5
Nb de Cas	13		31		46		46		76		6		3		3	
pβ = %	12,75		19,39		15,54		17,70		18,25		19,50		6		5,50	
pβ = g/l	0,80		1,45		1,36		1,67		2,22		2,26		0,75		0,82	

Tableau VI CT = Cholestérol total.

Hérédité artériopathique et diabétique des malades.

<u>TYPES</u>	Nb de Malades.	Hi	Ho	H1	H2	ARTÉRIOPATHIE		DIABÈTE.	
						Nb de malades.	%	Nb de malades.	%
II	45	13	2	21	9	30	93,3	2	6,25
Var II	54	12	3	23	16	38	90,5	8	19
III	19	1	1	12	5	17	94,4	1	5,5
IV	21	7	4	10	0	9	64,2	2	14,3
p/B normo	15	7	0	6	2	8	100	1	12,5
normal	10	6	3	1	0	1	25	0	0
total:	164	46	13	73	32	103	87,3	14	11,8

(Hi): Antécédents familiaux inconnus.

-(H1): Hérité dans une lignée

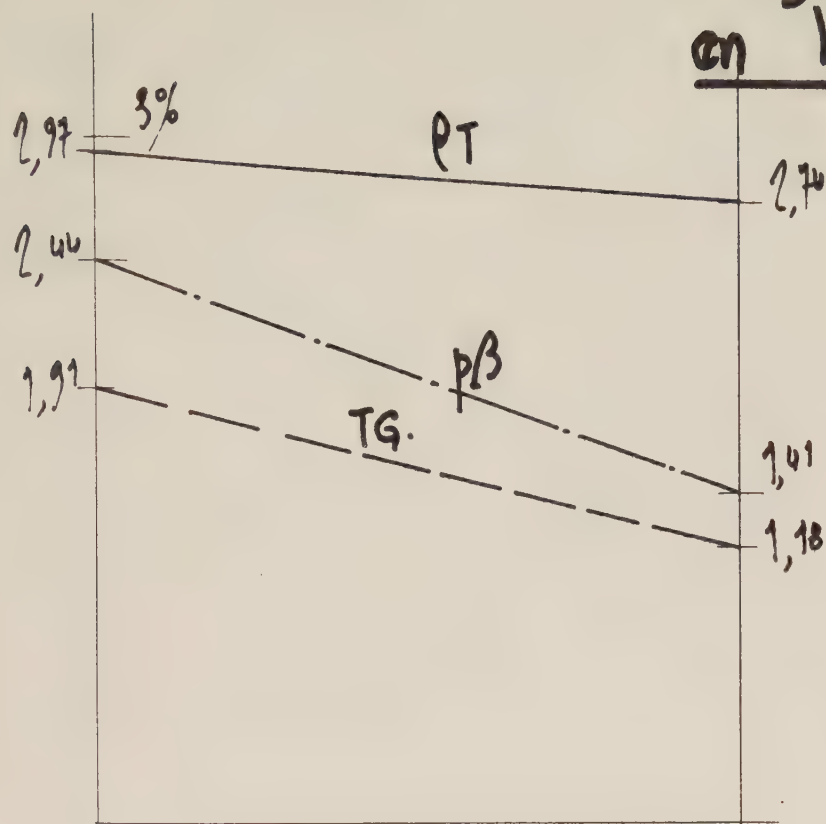
(Ho): Pas d'antécédent familial connu du malade.-(H1): Hérité dans deux lignées.

- Artériopathie et diabète : % = pourcentage des sujets dont l'interrogative est concluant -

Tableau VII.

Régime restrictif en hydrates de Carbone

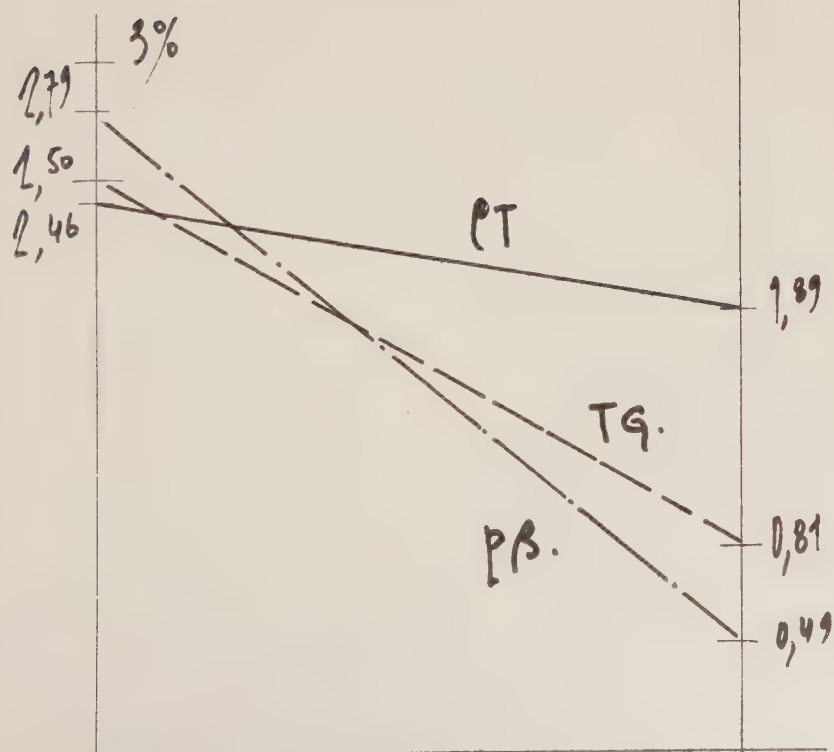
(type IV)



Influence sur les taux
des lipides chez 14
malades du type

II et Var II

Tableau VIII



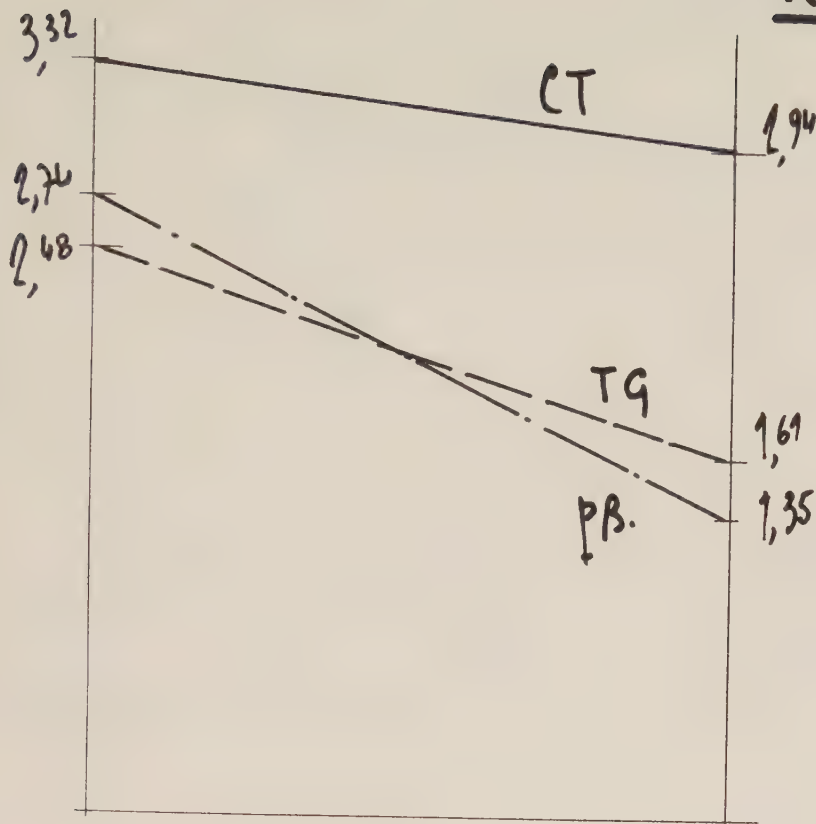
Influence sur les taux
des lipides chez 7
malades du type

IV

Tableau IX

Régime isocalorique

(type III)

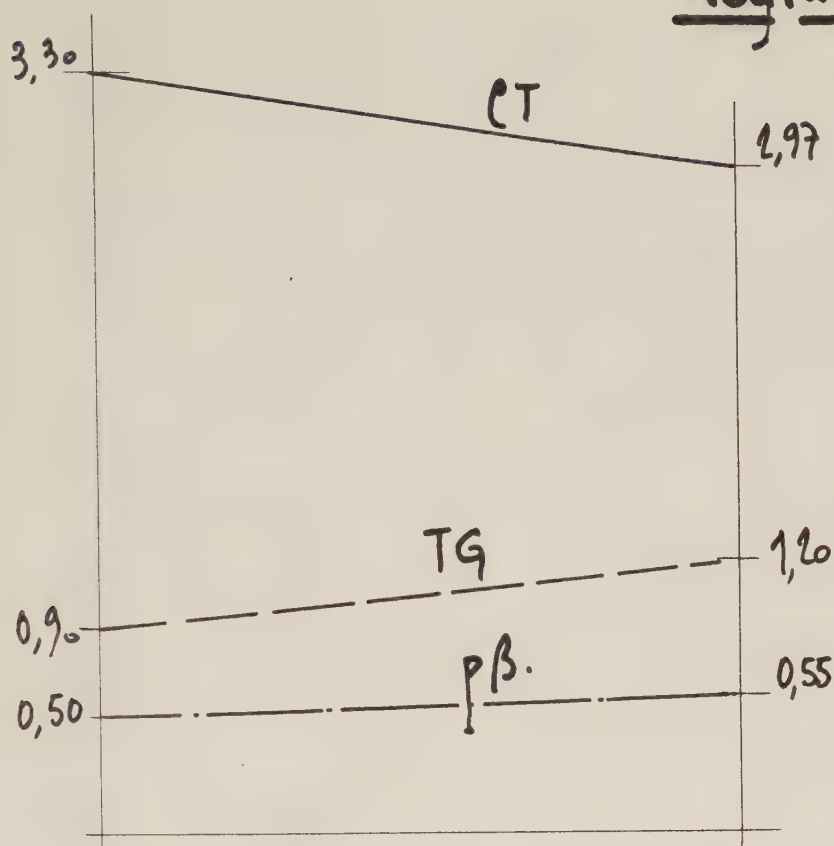


Influence sur les taux
des lipides chez 10
malades du type

III et Var II

Tableau X

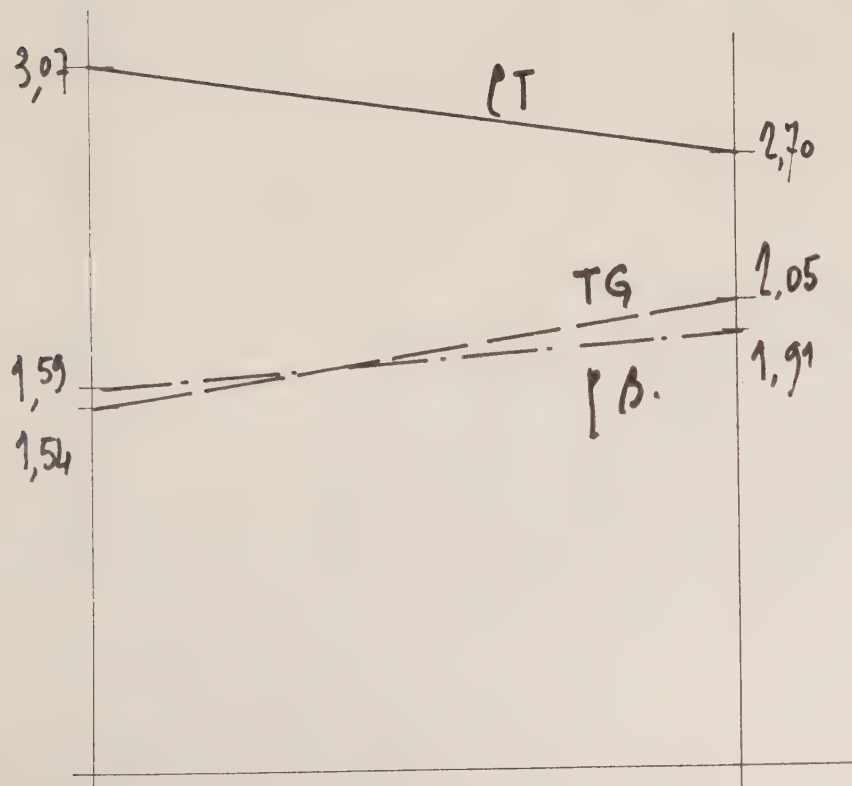
Régime restrictif engraisses (type II)



Influence sur les taux
des lipides chez 11
malades du type

II

Tableau XI



Influence sur les taux
des lipides chez 5
malades du type

III et Var II

Tableau XII

Moyennes et intervalles de confiance des moyennes.

36 Témoins - 164 malades

	α	%	$\overline{\text{Pré}\beta}$	%	$\overline{\text{Pré}\beta}$	g/l	β	%
Témoins 36	$16,4 \pm 4$		$4,2 \pm 2,8$				$49 \pm 4,3$	
Normaux 106	18 ± 11	NS	0	S+++	0		82 ± 11	NS
Type II 45	$19,2 \pm 3,6$	NS	$14,2 \pm 3,1$	S++++	$1,23 \pm 0,25$		43 ± 4	S+
Type Var II 54	15 ± 3	NS	$23 \pm 2,3$	S++++	$2,32 \pm 0,37$		62 ± 3	S+
Type III 19	$16 \pm 4,2$	NS	$17 \pm 3,7$	S++++	$1,65 \pm 0,44$		$66 \pm 5,2$	S+++
Type IV 21	12 ± 4	NS	$24 \pm 4,8$	S++++	$2,08 \pm 0,71$		$63 \pm 4,5$	S++++
Préβ normo 15	$17 \pm 5,2$	NS	$21,9 \pm 7,7$	S+++	$1,44 \pm 0,33$		$63 \pm 3,6$	S++++

S = Signification des moyennes des malades par rapport à la moyenne des témoins.

NS: Non significatives.

+ Significatives

+++ hautement significatives.

++++ très hautement significatives.

De même, les valeurs moyennes de préβétalipoprotéïnes ont été calculées pour les valeurs correspondant à des taux de cholestérol croissant de 0,5 g/l. (Tab. VI) Les deux colonnes de droite contiennent des chiffres qui ne sont la moyenne que de 3 valeurs respectivement et qui ne sont présentes que pour mémoire. En fait, les 3 sujets de la dernière colonne sont tous atteints de xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale de même que l'un des 3 sujets de l'avant dernière colonne. Il s'agit donc de cas d'hypercholestérolémie pure, avec des taux normaux de triglycérides.

La corrélation préβétalipoprotéïnes-triglycérides particulièrement nette, était prévisible en raison de la forte teneur des lipomicros en triglycérides que nous avons déjà signalée. (23,25,18).

Les 15 malades et les 4 sujets témoins, qui présentent une surcharge en préβétalipoprotéïnes en dehors de toute autre anomalie et en opposition à des chiffres normaux de triglycérides, font une importante exception à la corrélation triglycérides-préβétalipoprotéïnes. Leur existence, admise par Ostrander (22) et, récemment, par Fredrickson (24), est en contradiction avec l'affirmation de Brown et Doyle (23).

5. Hérités athéroscléreuse et diabétique et préβétalipoprotéïnes (tab. VII)

L'interrogatoire des malades concernant leurs antécédents familiaux artériopathique ou diabétique, a été concluant dans 118 cas. Dans les 46 autres cas, il a été impossible de conclure, les précisions à ce sujet n'ayant pu être obtenues par l'interrogatoire.

Sur les 118 réponses interprétables, 13 sont négatives : aucune maladie artérielle n'est retrouvée, non plus que le diabète, dans les antécédents familiaux.

105 sont positives : une hérédité artériopathique est nettement retrouvée, 73 fois dans une seule lignée, 32 fois dans les deux; une notion de diabète est associée 12 fois à la notion d'artériopathie et est, 2 fois, seule décelée.

Au total, 89 % des malades qui ont répondu clairement aux questions concernant leurs antécédents familiaux, ont une hérédité artériopathique; dans 2 cas (l'un classé dans le type IV, l'autre en "variante du II"), seule est décelée une notion de diabète familial; 12 fois, diabète et artériopathie sont retrouvés dans les antécédents familiaux des malades.

La fréquence de l'hérédité diabétique est remarquable dans les familles des malades classés en "variante du type II" : parmi les réponses interprétables des malades de ce groupe, une sur cinq accuse un diabète familial.

Un autre fait doit être noté : les 8 malades "préβétalipoprotéïnémie normo-triglycéridémiques" (groupe de 15 sujets) qui ont pu répondre à l'interrogatoire, ont tous une hérédité artériopathique.

Enfin il faut signaler la fréquence particulière d'une hérédité par les 2 lignées des sujets classés :

Dans les formes mixtes : 38 % des sujets du type variante du II qui ont pu répondre à l'interrogatoire.

28 % des sujets du type III

Dans le type II : 25 %, particulièrement les sujets atteints de xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique : 75 %.

6. Effets des variations de régime alimentaire sur les préβétalipoprotéïnes du sérum

L'influence des régimes dont la composition a été précisée plus haut : (type II restrictif en graisses, type IV restrictif en hydrates de carbone et type III isocalorique) sur les taux sériques de préβétalipoprotéïnes, cholestérol total et triglycérides, a été étudiée chez 38 malades athéromateux. (tableaux VIII à XII).

7 Malades atteints d'hypertriglycéridémie endogène (type IV) et 14 malades atteints d'hyperlipidémie mixte (III et variante du II) ont été soumis au régime pauvre en hydrates de carbone (avec prédominance d'amidon) : un tel régime détermine une baisse des taux de triglycérides et de préβétalipoprotéïnes, notable pour les malades du groupe d'hyperlipidémies mixtes, très importante chez ceux du type IV pour lesquels est obtenue la normalisation du lipidogramme; une baisse concomitante du cholestérol total est à noter pour les malades des 2 groupes. (Tab. VIII et IX)

Les résultats obtenus avec le régime type III chez 10 malades du groupe des hyperlipidémies mixtes sont comparables :

- Par le régime type IV, baisse, du cholestérol de : 23 %
- des triglycérides : 67 %
- des préβétalipoprotéïnes de : 82 %

Pour les malades du type IV :

- baisse du cholestérol de : 8 %
- des triglycérides
- de : 38 %
- des préβétalipoprotéïnes de : 42 %

Pour les malades du groupe mixte (III et var. II)

- Par le régime type III, baisse du cholestérol de : 11 %
- des triglycérides de : 35 %
- des préβétalipoprotéïnes de : 50 %

Pour les malades du groupe (III et var. II) (Tab.X)

Inversement, le régime type II substituant isocaloriquement les graisses aux hydrates de carbone (avec rapport graisses insaturées sur graisses saturées proche de l'unité) :

- Aggrave la surcharge en préβétalipoprotéïnes:
- Augmente le taux sérique de triglycérides, chez les 17 malades du type II (hypercholestérolémie essentielle) et les 5 malades des type III et variante du II (hyperlipidémies mixtes).

Un tel régime induit chez ces malades une baisse moyenne du taux de cholestérol de 11 % et une élévation moyenne des taux de triglycérides et préβétalipoprotéïnes respectivement de 33 % et 19 % .(Tab. XI et XII)

IV - CONCLUSION

1. Grâce à une méthodologie simple comportant trois analyses

(taux de cholestérol total et de triglycérides, électrophorèse sur papier avec tampon albumine humaine des lipoprotéines du plasma), il est le plus souvent possible de découvrir et de classer les anomalies des lipoprotéines associées à l'athérosclérose.

La fréquence d'une telle association (hyperlipoprotéïnémie et manifestations ischémiques d'origine athéromateuse), est très importante, de l'ordre de 40 à 90 % des cas selon les auteurs (8, 42, 43, 44). Nous l'avons retrouvée chez 139 de nos 164 malades (soit 84 %); cette fréquence rejoint les rapports de Beaumont et coll. (42) : 86,7 % de sujets hyperlipidémiques dans un groupe de 162 malades souffrant d'ischémie coronaire; Tzagournis et coll. (45) : 84 % de sujets hyperlipidémiques dans un groupe de 25 sujets atteints précocement de coronaropathie; plus récemment, une hyperlipoprotéïnémie est démontrée dans 60 % des cas par Falsetti et coll. (46), dans un groupe de 27 coronariens; 70 % des cas par Blankenhorn et coll. (47), dans un groupe de 10 coronariens; Loeper et Rouffy (18) relèvent 71 sujets hyperlipoprotéïnémiques parmi 100 malades athéromateux.

La répartition de nos sujets athéromateux hyperlipoprotéïnémiques dans les différents types est également en accord avec les informations fournies par ces mêmes auteurs : la fréquence d'une hypercholestérolémie essentielle ou hyperlipoprotéïnémie de type II serait chez les athéromateux de l'ordre de 10 à 25 %; (27,5 % dans notre étude). L'hyperlipémie endogène ou hyperlipomicronémie (type IV) est mise en cause dans un pourcentage de cas comparable; (12,8 % des cas dans notre étude).

La fréquence des hyperlipidémies mixtes semble en revanche avoir été généralement sous-estimée en association avec la maladie athéromateuse. Nous l'avons pour notre part relevée chez 44,5 % de nos malades (types III et variante du II).

2. Fréquence de l'hyperprébétalipoprotéïnémie

Une surcharge en prébétalipoprotéines plasmatiques a été mise en évidence, par l'électrophorèse sur papier avec tampon albumine humaine, chez 133 des 164 sujets athéromateux (soit 81 %). Cette anomalie est la plus fréquemment retrouvée en relation avec l'athérosclérose et nous semble un élément distinctif essentiel entre sujets normaux et malades souffrant d'athérosclérose.

On trouvera aux tableaux (XIII et XIV) les moyennes des taux plasmatiques de lipides totaux, cholestérol total, triglycérides et prébétalipoprotéines exprimés, en grammes par litre avec la déviation standard (D.S.), pour les malades et

pour les témoins.

La surcharge en prébétalipoprotéïnes est par définition nécessaire au diagnostic de la forme IV. Elle est également constante chez les sujets classés dans les types III et variante du II, conformément à la nouvelle nosologie des hyperlipoprotéïnémies établie par Frédrickson.

Dans le type II, une surcharge modérée de prébétalipoprotéïnes peut être mise en évidence par la présence sur l'électrophorétochrome d'une tache prébéta peu intense et peu distincte de la bande bête; cette surcharge est trouvée dans environ 50 % des cas. En fait, dans cette forme, une bande nette, séparée de prébétalipoprotéïnes est retrouvée 5 fois : il s'agit peut-être de variante du type II. En effet, chez les sujets athéroscléreux et (ou) hyperlipidémiques, comme chez les sujets témoins indemnes d'athérosclérose, nous considérons comme témoignant vraisemblablement d'un trouble métabolique particulier, uniquement la présence d'un excès de lipoprotéïnes prébéta d'une part nettement visible sur l'électrophorétochrome, et d'autre part nettement individualisée de la bande bête, (réserve faite du type III).

Une surcharge en prébétalipoprotéïnes apparaît isolée, unique anomalie lipoprotéïnique chez un nombre non négligeable de sujets dont le bilan lipidique est normal ou à la limite de la normale (15 malades et 4 témoins); cette prébétalipoprotéïnie normotriglycéridémie est encore très peu connue (18). Elle mérite cependant d'être signalée : par sa fréquence en relation avec l'athérosclérose (9,2 % dans notre étude, 22 % dans celle de Loeper et coll. (18); également dans la population générale (11 % des sujets témoins); par son association avec des manifestations ischémiques souvent précoces et graves de l'athéromatose.

Les prébétalipoprotéïnes sont sous la dépendance alimentaire des hydrates de carbone; quel que soit le type de l'hyperlipoprotéïnie, le régime restrictif en graisses (donc à valeur calorique égale enrichi en hydrates de carbone), induit une élévation du taux sérique de prébétalipoprotéïnes; à l'inverse, un régime restrictif en hydrates de carbone (essentiellement en sucres simples) induit la diminution de la surcharge en prébétalipoprotéïnes qu'il peut même faire disparaître (hyperlipomicronémie, type IV).

3. Dès lors qu'une hyperlipoprotéïnie a été mise en évidence et chassée, étant admis qu'elle représente un facteur essentiel du risque athérogénique, il faut certainement la traiter. La détermination précise du type de l'anomalie est alors le guide indispensable du traitement diététique.

Le régime réduit en graisses est indiqué pour le seul type II, tandis que toutes les autres formes d'hyperlipoprotéïnie bénéficient d'une restriction des hydrates de carbone alimentaires, surtout des sucres simples. Il s'agit, en fait, de la majorité des cas : les hyperlipoprotéïnies dépendantes, entièrement ou en partie, des hydrates de carbone, représentent en effet environ 70 % des hyperlipidémies pour l'ensemble des auteurs (81 % dans notre étude).

Une telle anomalie doit être recherchée dans la population générale (10 % des cas selon Hartmann (48)), chez le sujet athéromateux, et, avec rigueur, dans son entourage et en particulier chez ses descendants : elle peut apparaître chez ces derniers selon un mode évident, sous forme d'une hypercholestérolémie, d'une hyperglycéridémie limite ou d'une prébétalipoprotéïnie normotriglycéridémie.

Il faut alors envisager dès l'enfance les avantages et les servitudes d'un traitement diététique prophylactique dont l'efficacité reste à démontrer mais, à ce jour, seul éventuellement capable de prévenir ou de retarder la survenue de l'athérosclérose.

B I B L I O G R A P H I E

- 1- Ahrens E.H.J, Hirsh J., Oette K., Farquhar J.W., Stein Y. :
Trans.Ass.Amer.Physons.74, 134.1961.
- 2- Gordis E. : Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 110, 657. 1962.
- 3- Bierman E.L., Gordis F., Hamlin J.J. :
J.Clin.invest. 41, 2254. 1962.
- 4- Bierman E.L., Standress D.E. :
J.Clin. Invert. 44, 1028. 1965.
- 5- Bierman E.L., Porte D., O'Hara D., Schwartz M., Wood F.C. :
J.Clin. Invest. 44, 261. 1965.
- 6- Porte D., O'Hara D., Williams R.H. :
J. Lipid.Res. 7, 368. 1967.
- 7- Lees R.S., Hatch F.T. :
J.Lab.Clin.Med. 61, 518. 1963.
- 8- Fredrickson D.S., Lees R.S. :
Circulation : 30, (supp.3), 20. 1964.
- 9- Lees R.S., Fredrickson D.S. :
Clin.Res. : 13, 327. 1965.
- 10- Lees R.S., Fredrickson D.S. :
J.Clin.Invest. : 44 (12), 1968. 1965.
- 11- Levy R.I., Lees R.S., Fredrickson D.S. :
J. Clin. Invest. : 45, 63. 1966.
- 12- Fredrickson D.S., Lees R.S.
Circulation 31, 321. 1965.
- 13- Fredrickson D.S., Levy R.I., Lees R.S. :
New England J. Med : 276, 34. 1967.
- 14- Fredrickson D.S., Levy R.I., Lees R.S. :
New England J. Med. 276, 94 . 1967.
- 15- " " " 276, 148 . 1967.
- 16- " " " 276, 215 . 1967.
- 17- " " " 276, 273 . 1967.
- 18- Loeper J., Rouffy J. :
Communication à la société d'athérosclérose, séance du
20 Janvier 1968.

- 19- Dangerfield W.G., Smith E.G. :
J.Clin.Pathol. : 8, 132. 1955.
- 20- Besterman :
Brit. Heart. J. : 19, 503, 1957.
- 21- Smith E.B. :
Lancet : 2, 910. 1957.
- 22- Ostrander L.D., Neff. B.J., Block W.D., Francis T., Epstein F.H. :
Ann.Intern. Med. : 67, 34. 1967.
- 23- Brown D.F., Doyle J.T. :
Ann.J.Clin.Nutr. : 20, 324. 1967.
- 24- Fredrickson D.S., Levy R.I., Lindgren F.T. :
J. Clin.Invest. : 47, 2446. 1968.
- 25- Hatch F.T., Reissel P.K., Poon.King T.M.W., Canellos G.P. Lees R.S.,
Hagopian L.M. :
Circulation : 33, 679. 1966.
- 26- Kuo P.T. : J.A.M.A. : 201, 101. 1967.
- 27- Hatch F.T. :
The serum lipoproteins.in."Serum proteins and the dysproteinemias".
Edited by F.W Sunderman and F.W. Sunderman. Jr Philadelphia,
J.B. Lippincott Co. 223. 1964.
- 28- Blatherwick N.R. :
J.Biol. Chem. 49, 193. 1921.
- 29- Cowie D.M., Hoag L.A. :
J.Am.Med.An. : 77, 1493. 1921.
- 30- Marsh P.L., Waller A.G. :
Arch. Int.Med. : 31, 63. 1923.
- 31- Blix G. : Acta.Med.Scand. : 64, 173. 1926.
- 32- Hatch F.T., Abell L.L., Kendall F.E. :
Am.J.Med. : 19, 48. 1955.
- 33- Ahrens E.J., Hirsch J., Indull W., Tsaltas T.T. :
Lancet 1, 943. 1957.
- 34- Kuo P.T., Carson J.C. :
J.Clin. Invest : 38, 1384. 1959.
- 35- Brown H.B., Page I.H. :
J.A.M.A. : 173, 248. 1960.
- 36- Nestel D.J. :
Metabolism : 15, 787. 1966.
- 37- Reaven G.M., Lerner R.L., Stern M.P., Farquhar J.W.,
J.Clin. Invest : 46, 1756. 1967.
- 38- Antonis A., Bersohn :
Lancet : 1, 3. 1961.

- 39- Beveridge J.M.R., Jagammathan S.N., Connell W.F. :
Canad. J. Biochem : 42, 999. 1964.
- 40- Lees R.S., Fredrickson D.S. :
Clin.Res. : 13, 327. 1967.
- 41- Nestel, Hirsch :
Aust. Ann. Med : 14, 265. 1965.
- 42- Beaumont V., Beaumont J.L., Lenègre J. :
Rev. Fr. Et. Clin. et Biol. 3, 746, 1958, 3852. 1958.
- 43- Rifkind B.M., Lawson D., Gale M. :
J. Atheroscler. Res. : 8, 167. 1968.
- 44- Carlson, Wahlberg :
Acta Med. Scand. : 180, 307. 1966.
- 45- Tzagournis M., Seidensticker J.P., Hamwi G.J. :
Ann. Intern. Med. : 67, 42. 1967.
- 46- Falsetti A.L., Schwartz J.D., Greene D.G., Bunnell J.L. :
Circulation : 37, 184. 1968.
- 47- Blankenhorn D.H., Chin H.P., Lau F.Y.K. :
Ann. Intern. Med. : 69, 21. 1968.
- 48- Hartmann G. :
Helvetica Medica Acta : Supp. 47, 123. 1967.

Vu le Président

de Thèse

Pr. J. LOEPER

Vu le Doyen de

la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

